

**Эффективность применения селективной гемоперфузии с
иммобилизированным Полимиксином В в комплексном лечении
инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных**

**Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И.,
Ступченко О.С., Попов Д. А., Плющ М. Г.
(НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН)**

Резюме : В начале нового тысячелетия сепсис остается одной из самых актуальных проблем современной реаниматологии в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности пациентов (от 30 до 70%). В патогенезе сепсиса важнейшую роль играет эндотоксин – липополисахарид (LPS) клеточной стенки грам-негативных бактерий. В настоящей публикации представлена оценка эффективности применения селективной гемоперфузии с Полимиксином В в рамках комплексной интенсивной терапии критически тяжелых пациентов с инфекционно-септическими осложнениями после кардиохирургических операций. В исследуемую группу были включены 12 пациентов, которым проводились процедуры гемоперфузии с использованием колонок Тогаутухин на основе Полимиксина В. Наш первый опыт клинического применения LPS-адсорбции свидетельствует о безусловной целесообразности включения селективной гемоперфузии в комплексную интенсивную терапию инфекционно-септических осложнений у больных после операций на сердце и сосудах.

Сепсис — остается одной из самых актуальных проблем интенсивной терапии в силу сохраняющейся тенденции роста заболеваемости и высокой летальности пациентов (от 30 до 70%). По данным последних проведенных исследований, таких как EPISEPSIS, Франция (6); SOAP study (33); Finnsepsis study (13); national multicenter study in Germany (10) значительно возросла не только частота случаев сепсиса на 100 тыс. населения (50—100 случаев), но и госпитальная летальность (22). В США ежегодно диагностируется более 700 000 случаев сепсиса, т.е. 2000 случаев ежедневно. Причем с 1979 года по 2000 год был отмечен рост показателя заболеваемости сепсисом почти в три раза - с 82,7 до 240,4 случаев на 100 000 населения, как в женской, так и в мужской популяции жителей страны (18). Стоимость лечения сепсиса только в США за год составляет 16,7 миллиардов долларов.

К сожалению, в России до настоящего времени не проводились эпидемиологические исследования в этом направлении, хотя не вызывает никаких сомнений их значение для здравоохранения в плане организации, финансирования и планирования охраны здоровья населения страны (1).

Ведущую роль в сложном механизме патогенеза сепсиса играет эндотоксин – липополисахарид клеточной стенки (ЛПС) грам-негативных бактерий, который активирует макрофаги, лимфоциты, тромбоциты с дальнейшей генерацией про- и противовоспалительных медиаторов. Эти медиаторы являются биологически активными водорастворимыми субстанциями средних размеров (5-55kD), поддерживающими в нормальных условиях иммунный гомеостаз организма. При сепсисе или синдроме системной воспалительной реакции (ССВР) это равновесие меняется, развивается выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов, обуславливающий состояния иммунодисрегуляции (24). Наряду с этим из эндотелия выбрасываются молекулы адгезии, также ответственные за клинические проявления сепсиса.

Значения уровня эндотоксина (LPS) после проведения операций в условиях искусственного кровообращения, как сообщают Monti с соавт. (2008), колеблются в зависимости от времени после окончания перфузии. К окончанию ИК отмечается возрастание уровня эндотоксинемии, которое спустя сутки снижается до исходных показателей, а спустя 48 часов после операции – уровень активности эндотоксина превышает терапевтический (0,4), что позволяет судить о подверженности пациентов к развитию инфекционного процесса (19).

На современном этапе развития медицины терапия сепсиса и септического шока комплексная, включающая гемодинамическую и респираторную поддержку, гормональную и иммунокорректирующую терапию, профилактику тромбозов, защиту желудочно-кишечного тракта, нутритивную поддержку, заместительную почечную терапию. В комплексную терапию сепсиса ранее было предложено включать некоторые моноклональные антитела и антагонисты провоспалительных цитокинов, такие как анти-TNF- α и анти-IL-6 антитела, антагонисты IL-1 рецепторов. Однако все вышеперечисленные методы направлены на прерывание патологических путей уже после активации клеток эндотоксином. И, несмотря на существенное расширение возможностей терапии сепсиса, охватывающих различные аспекты его проявлений, летальность от этой патологии сохраняется достаточно высокой. А это в свою очередь стимулирует поиск и внедрение новых технологий в комплексную терапию сепсиса. В качестве инновационной методики последнего времени ряд авторов предлагают экстракорпоральную терапию, направленную на удаление ЛПС и снижение активации выброса медиаторов воспаления. (21).

Применяемые уже не первый десяток лет постоянные методы

заместительной почечной терапии, в частности *гемофильтрация*, в свое время позволили сделать большой шаг вперед в лечении критически тяжелых пациентов (7; 23). Постоянные методы малопоточной заместительной почечной терапии (ЗПТ) предполагали удаление средномолекулярных субстанций, в частности медиаторов воспаления при ССВР. Однако, ряд исследователей показали существенное различие между продукцией (выбросом) и возможным клиренсом процедуры. Небольшая «доза» ЗПТ, малая сорбционная емкость, малые размеры пор - ряд факторов, ограничивающих применение гемофильтрации в качестве детоксикационной методики в лечении сепсиса. В связи с вышесказанным, клиницисты стали рассматривать возможности повышения «дозы» гемофильтрации (скорости и объема «обмена» жидкости) с целью повышения клиренса средних молекул (2). Так появилась и стала широко применяться процедура *высокообъемной* гемофильтрации, которая стала широко применяться в клинической практике при терапии тяжелого сепсиса и септического шока (4, 12). Кроме того, продолжают развиваться и внедряются в клиническую практику мембраны нового поколения - сверхпроницаемые для субстанций с молекулярной массой до 100 kDa, что позволяет значительно увеличить клиренс токсических веществ (11).

В комплексную терапию сепсиса включают также плазмаферез (плазмообмен) или высокообъемный плазмаферез. В отличие от гемофильтрации метод *плазмообмена* имеет ряд преимуществ при лечении сепсиса, и, прежде всего, за счет большего коэффициента просеивания мембран плазмофильтров. Однако, с другой стороны встает вопрос о возмещении удаленного объема плазмы и ее компонентов, что создает необходимость использования значительных объемов донорской плазмы, снижает безопасность процедуры и повышает ее стоимость.

И, наконец, *сорбционные* методики в терапии сепсиса. За многие годы в медицине накоплен достаточно успешный опыт применения гемо- и плазмоперфузии на основе использования неселективных угольных сорбентов, а также разнообразных по составу смол. Однако, опасность возникновения пирогенных реакций, электролитного дисбаланса, гемолиза, выброса микрочастиц в циркуляцию, ошелачивания металлов существенно ограничивают возможность применения неселективных сорбентов, прежде всего, из-за отсутствия надлежащей биосовместимости этих материалов. Для придания большей биосовместимости необходимо покрытие сорбционной поверхности

синтетическими материалами, что приводит к значимому снижению эффективности процедуры.

Экспериментальные исследования показали, что применение сорбционных методик позволяет достигнуть эффективной элиминации эндотоксина, достоверно снизить концентрации медиаторов воспаления и повысить показатель выживаемости лабораторных животных (14).

Разработка и внедрение в клиническую практику новых синтетических, селективных сорбентов обусловили ренессанс применения этих технологий в отделениях интенсивной терапии при лечении целого ряда критических состояний и, прежде всего, сепсиса. Недавно на европейском рынке появились селективные, биосовместимые колонки (Toraymixin™, Toray, Япония) для адсорбции эндотоксинов при гемоперфузии, состоящие из иммобилизованным к волокнам полимиксин В (25). С 1994г. сорбционные методики с использованием картриджей Toraymixin™ успешно применяются в клинической практике в Японии у больных с тяжелыми формами сепсиса. Однако в России имеется опыт лишь единичных процедур гемоперфузии с использованием селективных к эндотоксину колонок у тяжелой категории больных с септическими осложнениями (34).

Целью настоящей публикации является анализ эффективности селективной ЛПС-сорбции в комплексной интенсивной терапии критически тяжелых пациентов с инфекционно-септическими осложнениями после кардиохирургических операций.

Материалы и методы

За период ноябрь 2006 – май 2009 гг. в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН 12 больным с септическими осложнениями, обусловленными грам-негативными возбудителями в комплексную интенсивную терапию были включены процедуры селективной ЛПС адсорбции с применением колонок-Toraymixin™ – **PMX-F**-Полимиксин В связанный и иммобилизованный к полистиреновым волокнам (Polymyxin B bound and immobilized to polystyrene fibers) (Toray, Япония). Недавнее появление на европейском медицинском рынке и высокая стоимость картриджей Toraymixin™ объясняет пока малое количество наблюдений включенных в исследование.

Среди всех включенных в исследование пациентов 80% были оперированы по поводу клапанной патологии сердца (протезирование аортального, митрального клапанов и пластика трикуспидального клапана), причем троим из

них осуществлена сочетанная операция с АКШ, и 1 больной после ортотопической трансплантации сердца.

Средний возраст больных составил $49,6 \pm 15,2$ лет, масса тела $68,8 \pm 17,8$ кг, продолжительность искусственного кровообращения $263 \pm 204,3$ минут, а ишемии миокарда - $86,5 \pm 28,6$ минут.

Ближайший послеоперационный период у всех больных осложнился развитием *синдрома низкого сердечного выброса* (ФВ 15-28%). Для поддержания артериального давления ($76,3 \pm 21,3$ мм рт.ст.) требовалось использование кардиотонической поддержки двумя и более симпатомиметическими препаратами (адреналин, и/или норадреналин $> 0,1$ мкг/кг/мин, допамин, добутрекс > 8 мкг/кг/мин) и внутриаортальная баллонная контрпульсация у двух пациентов.

Дыхательная недостаточность, обусловленная ухудшением газообменной функции легких (индекс оксигенации в пределах 140-200), требовала проведения пролонгированной искусственной вентиляции легких, длительность которой составила $35,3 \pm 27,1$ суток.

У 4 пациентов наблюдалось острое *почечное* повреждение (ОПП), которое по критериям классификации RIFLE (2, 3) соответствовало стадии «Injury» – повреждение, а у остальных - уровень нарушения функции почек расценивался как «Failure» – недостаточность, что явилось одним из показаний для проведения им заместительной почечной терапии – продолженного ежедневного бикарбонатного гемодиализа (ГД) или гемодиафильтрации (ГДФ) в режиме on-line. У 3-х применялась продолженная интермиттирующая ГДФ в режиме on-line и одному больному требовалось проведение в течение первых 184 часов постоянной вено-венозной ГДФ, с последующим использованием продолженной интермиттирующей ГДФ-on-line.

У всех исследуемых пациентов наблюдалась *коагулопатия*, выражающаяся тромбоцитопенией (от 35 до 120×10^9), гипокоагуляцией, наличием в крови маркеров ДВС-синдрома (РКФМ, D-димеров), кровоточивостью.

Очагом инфекции во всех случаях явилась, подтвержденная *рентгенологически*, двусторонняя нижнедолевая (в одном случае субтотальная) пневмония.

Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево достигал значений $34 - 42 \times 10^6$. Для поддержания достаточного уровня гемоглобина (на уровне 100 г/л) пациентам создавалась необходимость в геотрансфузии.

Стойкая гипертермия ($> 38^\circ\text{C}$) наблюдалась 75% случаев.

Положительная гемокультура была диагностирована у половины пациентов (Kl. pneumoniae), а при проведении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у всех пациентов этой группы в диагностических титрах высевались: Kl. pneumoniae и Ps. aeruginosa.

Отражением микробной нагрузки явились высокие *титры эндотоксина* в крови при постановке LAL – теста (Cambrex, США) ($1,41 \pm 0,88$), а также повышенные значения активности эндотоксина EAA ($0,65 \pm 0,11$).

С целью более ранней диагностики и динамического наблюдения за течением инфекционного процесса существенную роль играет мониторинг биохимического маркера воспалительного процесса - прокальцитонина плазмы (*PCT-test*), значения которого колебались от 0,5 до 176,4 ng/ml ($87,3 \pm 55,2$).

Таким образом, оценка степени тяжести состояния исследуемых пациентов по интегральной шкале *APACHE II* соответствовала $26,9 \pm 7,9$ баллам, а степень органной недостаточности, связанной с сепсисом, по шкале SOFA составила $11,5 \pm 4,4$ баллов.

Комплексная интенсивная терапия септических осложнений у всех пациентов включала гемодинамическую и респираторную поддержку, антибактериальную, гормональную и иммунокорректирующую терапии, профилактику тромбозов, защиту желудочно-кишечного тракта, адекватную нутритивную поддержку. Выбор антибактериальной терапии основывался на результатах мониторинга определения чувствительности микроорганизмов к используемым лекарственным препаратам. Иммунокорректирующая терапия заключалась в назначении иммуноглобулинов, в частности пентаглобина у 50% исследуемых пациентов. С целью протекции нарушений перфузии и органной дисфункции на фоне активации коагуляционного каскада при сепсисе в 16,6% случаев проводилась терапия активированным протеином С (зигрис). Одному пациенту после операции ортотопической трансплантации сердца проводилась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия.

Состояние гиперкатаболизма наблюдалось в 100% случаев, что требовало обязательного проведения пациентам адекватной нутритивной поддержки. Всем им назначалось смешанное энтеральное и парентеральное питание, энергетической ценностью не менее 30-35 ккал/кг/сут.

В комплекс интенсивной терапии сепсиса были включены экстракорпоральные методики, направленные на удаление LPS. Критерии отбора для проведения процедур LPS-адсорбции у пациентов представлены в табл.1.

Методика ЛПС адсорбции

Основным показанием к началу проведения гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В, прежде всего явилось развитие на фоне полиорганной недостаточности Грам-негативной инфекции, подтвержденной клиническими и лабораторными данными.

Для обеспечения сосудистого доступа по методу Сельдингера устанавливался 2х-просветный катетер (12-14Fr) в одну из центральных вен. Процедура проводилась с использованием либо на перфузионного модуля BSM-32 (Hospal, Франция), либо аппарата Multifiltrate (Fresenius, Германия). Подготовка экстракорпорального контура проводилась согласно протоколу: первым этапом промывание 3000мл раствора NaCl 0,9%, затем - 1000мл раствора NaCl 0,9% с 10 тыс.Ед. гепарина с последующим вытеснением этого раствора кровью пациента.

Скорость кровотока поддерживалась в пределах 100 - 150 мл/мин. Антикоагуляция подбиралась индивидуально каждому больному, в зависимости от исходного состояния свертывающей системы крови и показателей активированного времени свертывания (ACT) до и во время процедуры. В среднем доза гепарина составила 4-10 Ед/кг/час. ACT поддерживалось в пределах 180 - 200 сек.

Toraymyxin PMX-F – сорбционная колонка представляющая волокнистый адсорбент, где полимиксин В ковалентно связан с α -хлорацетоамидметилированным полистироном, иммобилизован к полипропиленовым волокнам. Известно, что полимиксин В обладает способностью нейтрализовывать биологическую активность эндотоксина связыванием липидного А моста. Благодаря ковалентной связи с волокнами полимера во время процедуры не происходит высвобождения полимиксина В в кровоток. При разработке колонок PMX-F в качестве его лиганда были использованы производные полистирола, которые дополнительно укрепляются вплетением в волокно полипропиленом. Таким образом, исключается возможность десорбции полимиксина В кровь и предотвращается развитие выраженного нефро- и нейротоксического эффекта препарата при проведении селективной гемоперфузии.

Высокая сорбционная способность колонки *Toraymyxin* объясняется большой площадью, высокой пористостью волокна (диаметр волокна 30 - 40 μm). Объем заполнения колонки составляет 135 мл.

В процессе исследования было проведено 24 процедуры гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В - 12 пациентам по 2 процедуры каждому пациенту, длительность которых составила 120 минут.

При проведении исследования нами, в первую очередь, оценивалась *безопасность* процедур, их влияние на показатели гемодинамики, респираторную функцию легких и возникновение реакций гиперчувствительности немедленного типа (пирогенные, аллергические).

В процессе лечения использовались рутинные клиничко-лабораторные исследования, включающие мониторинг гемодинамических и респираторных параметров, контроль газового состава крови и кислотно-основного равновесия, стандартные биохимические показатели, общий анализ крови, исследование гемостаза. Помимо вышеперечисленных параметров нами исследовалась динамика уровня медиаторов воспаления (TNF- α , IL-1 β , IL-6) до и после в процессе проведения процедур, оценивалась *эффективность* терапии на основании мониторинга уровня прокальцитонина, эндотоксина использованием LAL-теста (Cambrex, США) - метод каскадной ферментативной реакции (гель-тромб тест) и активности эндотоксина EAA - метод хемилюминисценции (Spectral Diadnostic, Канада), бактериологического исследования крови и мокроты, а также общего клинического состояния пациентов.

Полученные данные представлены в виде - средняя величина \pm отклонение средней величины ($M \pm \sigma$) и в процентах.

Результаты

Ни в одном из случаев в процессе селективной сорбции нами не было отмечено ухудшения показателей гемодинамики и было выявлено возрастание индекса оксигенации (табл.2). Ни в одном случае не было диагностировано тромбирования экстракорпорального контура. В целом, прежде всего, следует отметить достаточную безопасность проведения процедур LPS-адсорбции.

Оценивая *эффективность* сорбционных методик нами было обращено внимание на следующие параметры. Так, в результате проведения LPS-адсорбции было выявлено улучшение показателей гемодинамики. С первой же процедуры наметилась и в дальнейшем сохранялась тенденция к повышению АДср (табл. 2). В частности, за время выполнения первой процедуры этот показатель вырос с $76,3 \pm 9,7$ до $85,2 \pm 11,9$ мм рт.ст. После второй процедуры и спустя сутки после нее АДср было, соответственно, $87,2 \pm 10,2$ и $91,9 \pm 12,5$ мм

рт.ст. на фоне снижения дозы кардиотонической поддержки. Положительное влияние сорбционных методик на параметры гемодинамики связано с ростом значений ФВлж. В частности этот показатель вырос к окончанию второй процедуры на 11,2% (с $48,6 \pm 6,4$ до $54,3 \pm 9,3\%$).

В процессе проведения процедур LPS-адсорбции отмечалось улучшение оксигенирующей функции легких. Диагностировано увеличение индекса оксигенации (табл. 2).

При включении в комплексную интенсивную терапию методов LPS-адсорбции была отмечена положительная динамика в отношении концентрации PCT (рис. 1), эндотоксина (LAL – тест и EAA) (рис. 1) и медиаторов воспаления (IL-1, IL-6, TNF-а) (табл.2). Анализ полученных результатов показал, что снижение уровня эндотоксина после второй процедуры составил 87,5%. Аналогичная тенденция наблюдалась в динамике значений прокальцитонина крови (на 75,5%).

Благоприятное влияние процедур LPS-адсорбции на течение инфекционного процесса подтверждается также динамикой уровня лейкоцитоза и тенденцией снижения температуры тела. Через сутки после окончания 2-ой процедуры гемоперфузии с иммобилизированным Полимиксином В температура тела в среднем снижалась до физиологических значений ($36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$), при аналогичной антибактериальной терапии. Обращает на себя внимание улучшение картины периферической крови: уровень лейкоцитоза снизился с $35,5 \pm 6,3 \times 10^6$ до $15,4 \pm 5,4 \times 10^6$ и возросло количества тромбоцитов с $97,3 \pm 39,6 \times 10^9$ до $108,2 \pm 44,7 \times 10^9$.

Бактериологические исследования крови спустя трое суток после проведения процедуры дали отрицательные результаты, что в целом позволяет судить об эффективности комплексной интенсивной терапии септических осложнений с применением LPS-адсорбционных методик.

Обсуждение

При проведении селективной LPS-адсорбции улучшение клинических и лабораторных параметров, прежде всего, связано с эффективной элиминацией эндотоксина как основного этиологического фактора прогрессирования грамм-негативного инфекционного процесса.

Отмеченное нами положительное влияние селективной гемоперфузии на показатели гемодинамики на фоне снижения доз кардиотонических препаратов находит свое подтверждение и в ранее опубликованных работах зарубежных

исследователей (26, 30, 31). В этих публикациях было отмечено повышение АДср в среднем на 26% на фоне сорбционной терапии. Причем в группе больных с исходно низким АДср (менее 70 мм рт.ст.) по сравнению с группой пациентов, у которых исходное АДср было выше (более 70 мм рт. ст.), прирост АД был меньше, соответственно, 16 против 26 мм рт.ст.

Одним из важных выводов настоящего исследования является улучшение после сорбционной терапии оксигенирующей функции легких, что было также представлено в ряде работ опубликованных ранее (6, 15, 17, 20, 28, 29, 32, 34, 35).

Об оптимизации течения инфекционно-септического процесса на фоне LPS-адсорбции свидетельствует динамика значений прокальцитонина, который имел тенденцию к снижению после процедур селективной сорбционной терапии (34, 35).

При сепсисе происходит глубокая дисрегуляция циркулирующих иммунных модуляторов, ответственных в итоге за повреждение клеток и тканей организма. Этим можно объяснить благоприятный эффект селективных сорбционных экстракорпоральных методик при сепсисе, поскольку они не только позволяют удалять циркулирующие мишени ССВР, но и способствуют восстановлению иммунного гомеостаза организма.

Известно, что в повреждении тканей при сепсисе важное патофизиологическое значение имеет нарушенный баланс про- и противовоспалительных медиаторов (11, 23). Оценивая динамику изменений выброса циркулирующих медиаторов воспаления в процессе селективной гемоперфузии, можно говорить о тенденции к восстановлению иммунного равновесия. Tani T (2001) с соавторами и Kojika M (2006) сообщают о заметном снижении выброса TNF- α , IL-6, IL-10, нейтрофильной эластазы, металлопротеазы-9, активаторов плазминогена-1 после сорбционной терапии (15, 27) на фоне параллельного снижения уровня LPS в крови, что объясняет уменьшение выраженности синдрома системного воспалительного ответа у обследованных пациентов (16).

Однако элиминация эндотоксина из циркулирующей крови при уже запущенном каскаде воспалительных реакций не может привести к полному регрессу патологического процесса, поскольку присутствующие в крови биологически активные вещества продолжают поддерживать ССВР. Однако использование LPS-адсорбции в комплексной интенсивной терапии сепсиса

позволяет предотвратить прогрессирование активации иммунной системы на более ранних этапах его развития и восстановить иммунное равновесие.

Таким образом, наш опыт клинического применения LPS-адсорбции свидетельствует о безусловной целесообразности включения селективной гемоперфузии в комплексную интенсивную терапию сепсиса у больных после операций на сердце и сосудах.

При проведении LPS-адсорбции с использованием картриджей Toгамуixin-PMX некоторыми авторами замечено достоверное снижение уровня активности эндотоксина (с 0,69 до 0,43) после двух процедур (19). Следует отметить, что со снижением уровня активности эндотоксина отмечается достоверное снижение и показателей летальности как в ОРИТ, так и госпитальной.

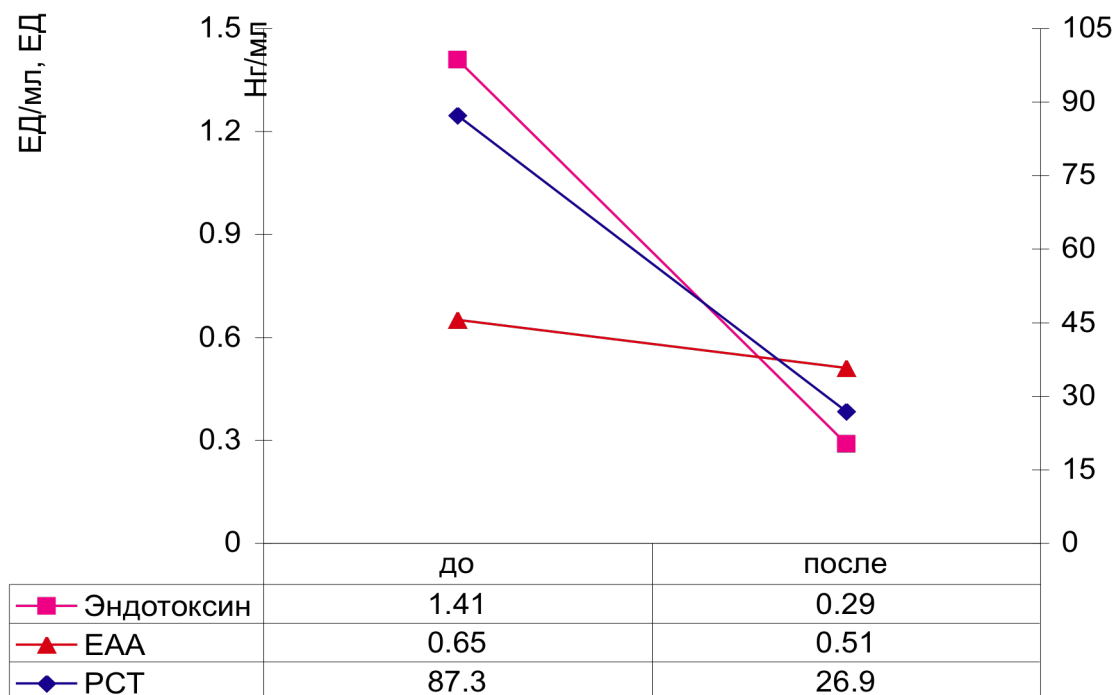
Опыт использования картриджей с иммобилизованным полимиксином В при сепсисе был проанализирован и подытожен в метаанализе группы ученых из Италии в 2007 году (8). Авторы обобщили результаты 28 опубликованных исследований, включающих результаты терапии у более 1400 пациентов из 7 стран. Однако результаты этих исследований должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку группы были неоднородные, не все исследователи приводили данные о влиянии процедур на показатель летальности.

Трудно вычлнить непосредственное влияние сорбции с использованием колонок Toгамуixin-PMX на течение септического процесса при комплексной интенсивной терапии. Несмотря на 10-летний опыт применения этой селективной методики настоящему времени опубликованы результаты только двух рандомизированных исследований (9, 32). Эти исследования включали небольшую группу пациентов с низким APACHE II и не оценивали отдаленные результаты лечения.

Результаты настоящего исследования, безусловно, не позволяют с абсолютной уверенностью судить о значимой и эффективности процедур LPS-адсорбции у критически тяжелых пациентов из-за недостаточного количества наблюдений. Однако первый отечественный опыт и результаты опубликованных исследований позволяют рекомендовать продолжить изучение применения селективных сорбентов клинической практике в комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после операций на сердце и сосудах (34). В настоящее время в стенах НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН проводится набор материала в рамках рандомизированного исследования Hemosepsis PMX. Надеемся, что к середине

2010 года мы сможем опубликовать результаты этого исследования в отечественной медицинской печати.

Рисунок 1



Название - Динамика концентрации PCT, уровня и активности эндотоксина в процессе LPS-адсорбции

Ось Y_1 – нг/мл

Ось Y – ЕД/мл, ЕД

Ось X –до и после процедур гемоперфузии

Таблица 1

Критерии отбора больных к проведению LPS-адсорбции

<i>Показатели</i>	<i>Диагностические значения</i>	<i>% (n=12)</i>
Гемокультура	Положительная	66,6
БАЛ	$>10^5$ КОЕ	100
РСТ	>0.5 нг/мл	83,3
ЕАА	>0.6 Ед/мл	50
LAL – тест	>0.72 Ед	83,3
Лейкоцитоз	$>12 \times 10^6$	50
Температура	$>38^{\circ}\text{C}$	50

Таблица 2

**Динамика клинико-лабораторных показателей
при проведении гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В**

Показатели	До гемоперфузии	После гемоперфузии
АД _{ср} , мм рт.ст.	76,3 ± 9,7	91,9±12,5
ЧСС, уд в мин	98,5±18,1	95,6±17,8
Температура, °С	37,8±1,1	36,7±0,82
Лейкоцитоз, $\times 10^6$ тыс	35,5 ± 6,3	15,4 ± 5,4
Тромбоциты, $\times 10^9$ тыс	97,3 ± 39,6	108,2 ± 44,7
РСТ, нг/мл	87,3±55,2	26,9±18,2
Эндотоксин, ЕД	1,41±0,88	0,51±0,08
ЕАА, Ед/мл	0,65±0,11	0,51±0,08
РаО ₂ /FіО ₂	216,2±89,2	235,5±109,8
IL-1, пг/мл	44,47±43,18	10,33±8,76
IL-6, пг/мл	38,31±27,18	14,85±12,01
TNF-а, пг/мл	2,75±1,62	3,8±1,83
Гликемия, ммоль/л	6,1±1,7	8,5±2,9

Список литературы

1. Гельфанд Б.Р., Руднов В. А., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б., Звягин А. А., Ярощевский А. И., Романовский Ю. Я. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. *Инфекции в хирургии* 2004, т.2, №2, 2-17.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Int Care Med* 2007, 33: 409 – 413.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measure, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004, 8: R204 – R212.
4. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effect of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-2211.
5. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Int Care Med* 2004, 30: 4: 580-588
6. Casella G, Monti G, Terzi V, Pulici M, Ravizza A, Vesconi S: Terapie "non-convenzionali" nello shock settico refrattario: esperienza clinica con Polymyxin B. *Minerva Anesthesiol* 2006, 72 (Suppl1):63-67.
7. Cole L, Bellomo R, Hart G et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med*, 2002; 30: 1: 100-106.
8. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, Polanco N, Massimo de Cal, Corradi V, Nalesso F, Lentini P, Ueno T, Ranieri MV, Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic Review. *Critical Care* 2007, 11: R47.
9. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: The EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(23):2445-2452.
10. Engel Chr., Brunkhorst F, Bone H-G. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007,33:606-618.
11. Haase M, Bellomo R, Morgera S, Baldwin I, Boyce N.. 16th Inter. High cut-off point membranes in septic acute renal failure: a systematic review. *Int J Artif Organs*. 2007 Dec;30(12):1031-41.
12. Honore P M, Matson JR. Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design. Review. *Crit Care Med* 2002, 6, 394-396.
13. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, Kolho E, Rintala EM. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007, 33: 435-443

14. Kellum JA. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med* 2004, 32: 3; 801 – 805.
15. Kojika M, Sato N, Yaegashi Y, Suzuki Y, Suzuki K, Nakae H, Sigeatu Endo S: Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): Evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2006, 10(1):12–18.
16. Kushi H, Miki T, Nakahara J, Okamoto K, Saito T, Tanjoh K: Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase. *Blood Purif* 2006, 24: 212-217.
17. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K: Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 2005, 9: R653-R661.
18. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
19. Monti G. PMX use for endotoxemic critically ill patients. *Crit Care* 2008,12 (Suppl 2), 134.
20. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Shoji H, Ueda Y, Tamura N, Ebihara I, Koide H: Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif* 2004, 22: 256-260.
21. Raghfan M, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2006, Edt. by J.L.Vincent, p.68-75
22. Riedermann NC, Murray H, Kellum JA. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill. *Nat Med.*2003,9 (5),517-524
23. Ronco C., D'Intini V., Bellomo R., Ricci Z., Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Bordoni V., Andrikos E., Brendolan A. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе «Анестезиология и реаниматология» 2005, №2, 87-91.
24. Ronco C. Роль адсорбции при поддержке или замещении функции почек при сепсисе и полиорганной недостаточности Сборник трудов VI конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения кров и в ИТ», М., 2008, 11-15
25. Shoji H. Extracorporeal Endotoxin Removal for the Treatment of Sepsis: Endotoxin Adsorption Cartridge (Toraymyxin). *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2007(1): 108–114
26. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, Uchiyama Y, Akizawa T, Takahashi K, Sugai T: Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: Hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column. *Artif Organs* 1998, 22:1038-44.

27. Tani T, Hanasawa K, Kodama M, Imaizumi H, Yonekawa M, Saito M, Ikeda T, Yagi Y, Takayama K, Amano I, Shimaoka H, Ohta M, Okahisa T, Koga N, Fujita N, Yamase H: Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients. *World J Surg* 2001, 25:660-668.
28. Tojimbara T, Sato S, Nakajima I, et al: Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2004, 8:286-292.
29. Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Hora K, Kan-nou Y: Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *J Clin Apheresis* 2002, 17:97-102.
30. Uriu K, Osajima A, Kamochi M, Watanabe H, Aibara K, Kaizu K: Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am J Kidney Dis* 2002, 39:937- 947.
31. Uriu K, Osajima A, Kamochi M, Watanabe H, Aibara K, Kaizu K: The severity of hyperdynamic circulation may predict the effects of direct hemoperfusion with the adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber in patients with gram-negative septic shock. *Therapeutic Apheresis* 2001, 5:25-30.
32. Vincent J, Laterre P, Cohen J, Burchard H, Bruining H, Lerma F, Wittebole X, de Backer D, Brett S, Marzo D, Nakamura H, John S: A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005, 23:400-405.
33. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006, 34: 344-353.
34. Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, Nazarova E, Stupchenko O, Popov D, Plushch M, Samsonova N Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay. *Blood Purif* 2009; 14: 28 (3): 227–233
35. Yaroustovsky MB, Gelfand B, Popok Z, Abramyan M, Nazarova E, Yakovleva I, Popov DA, Plyushtch M. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis. *Crit care* 2008, 12 (Suppl 2), 178.